

Lupus eritematoso sistémico ampolloso con anticuerpos antinucleares negativo

Lupus erythematosus systemic pemphigoid with negative antinuclear antibodies

Luis Ernesto Bendezú Huasasquiche¹, Ángel Eduardo Villarreal Giraldo², Rodrigo Antonio Cachay Figueroa³, José Manuel Montes Alvis⁴, Jorge Alberto Casas Castañeda^{5,6}

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso (LESA), es una enfermedad ampollosa subepidérmica, con anticuerpos contra colágeno VII. Se ha descrito incidencia de 0.2 por millón de habitantes, considerándose una manifestación dérmica rara de LES. Se deben plantear diagnósticos diferenciales de otras enfermedades ampollares subepidérmicas, como epidermolisis bullosa adquirida, dermatitis herpetiforme e IgA lineal, por lo que el estudio histológico y de inmunofluorescencia son de gran relevancia para el diagnóstico certero. El manejo específico de dicha entidad es con dapsona, con evidente mejoría clínica de las lesiones. Se presenta el caso de una paciente con estigmas de lupus, que presentó lesiones vesículoampollosas, tensas, pruriginosas en zonas de fotoexposición, con signo de Nikolsky negativo, donde en biopsia de piel se demostró ampollas subepidérmicas con infiltrado neutrofilico e infiltrado linfocitario perivascular superficial, siendo compatible con LESA, pese a ser inicialmente ANA negativo. Finalmente, se maneja con dapsona, con evolución favorable de las lesiones dérmicas.

PALABRAS CLAVES: ANA negativo, lupus eritematoso sistémico ampolloso, dapsona.

ABSTRACT

Bullous systemic lupus erythematosus (BSLE) is an subepidermal bullous disease, with autoantibody that recognize type VII collagen. It has been reported an incidence of 0.2 per million inhabitants, considered a rare skin manifestation of SLE. Other subepidermal bullous disease should be raised, like epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis, so the histological analysis and immunofluorescence test are important for accurate diagnosis. Specific treatment is dapsona, with great therapeutic response of skin lesion. We report a patient with stigmata of lupus, that shows tense and pruritic vesiculobullous skin lesions on photoexposed areas, with negative Nikolsky's sign, and skin biopsy that shows subepidermal blister with neutrophilpredominant infiltrate compatible with BSLE, despite being initially ANAnegative.

Finally, we treated with dapsona with great progression of skin lesions.

KEYWORDS: ANA negative, bullous systemic lupus erythematosus, dapsona.

INTRODUCCIÓN:

El lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA) es una enfermedad caracterizada por la erupción vesiculobulosa a nivel de la subepidermis, mediada por anticuerpos que puede ocurrir en un subconjunto de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). [1,2] Se ha reportado la aparición de manifestaciones dérmicas durante el curso de LES en 76% de los pacientes; sin embargo el LESA es muy raro y se produce en menos del 1% de los pacientes con LES. [3-5]

Clínicamente los pacientes con LESA presentan formación rápida y generalizada de vesículas y ampollas a tensión y pruriginosas llenas de contenido sérico o hemorrágico pudiendo comprometer todas

1. Médico Residente de Medicina Interna, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
2. Interno de Medicina Humana, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
3. Externo de Medicina Humana, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
4. Médico Cirujano, Universidad de San Martín de Porres.
5. Internista Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
6. Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia.



las partes del cuerpo incluido mucosas, sin embargo se reporta predilección por ciertas regiones como el tronco, extremidades superiores, cuello, cara y mentón, zonas de fotoexposición. Estas lesiones al romperse suelen dejar erosiones, máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas, siendo una característica la ausencia de cicatriz.

Histológicamente, el LESA se caracteriza por una ampolla subepidérmica con un infiltrado dérmico predominantemente neutrófilos y ausencia de eosinófilos. Además, bajo la técnica de inmunofluorescencia directa se evidencian depósitos lineales de IgG, IgA, C3 y C1q a lo largo de la membrana basal, mientras que en la inmunofluorescencia indirecta se observan anticuerpos circulantes contra colágeno tipo VII [5-6]

El manejo de primera línea en LESA es con dapsona, sulfona con propiedades antimicrobianas,

usualmente usada en lepra, que ha demostrado cese de aparición de nuevas lesiones en 24 a 48 horas y remisión completa en 7 a 10 días. Usualmente responden a bajas dosis del fármaco (2550 mg/día), con máximo hasta 150 mg/día y velocidad de ascenso de 25 mg/semana, si es necesario.

La positividad de la prueba de Anticuerpos Antinucleares (ANA) es uno de los criterios diagnósticos de la American College of Rheumatology para LES. Sin embargo, en la actualidad se estima que aproximadamente el 5 % de LES son ANA negativo, dicha prevalencia se ha visto afectada recientemente por la aparición de nuevos sustratos más sensibles para la determinación de anticuerpos, siendo considerado en la actualidad como un evento raro.

El concepto de LES ANA negativo fue introducido por primera vez por Koller et al. en 1976, al

24.06.2016 | Antes de iniciar dapsona



29.06.2016 | Después de iniciar dapsona



Imagen I. (A) Se observan lesiones vesiculoampollares, de base eritematosa, en zonas de fotoexposición. **(B)** Evolución evidentemente favorable de lesiones dérmicas, después del inicio de dapsona.

describir una serie de casos de pacientes con resultado de ANA negativo que presentaban características clínicas de LES. Gladman et al. estiman una prevalencia de aproximadamente el 5 %, sin embargo la prevalencia de esta condición se ha visto afectada recientemente con la aparición de nuevos sustratos para la determinación de los anticuerpos como es el caso del sustrato de células Hep2 (una línea de células epiteliales humanas que se dividen rápidamente), siendo el sustrato de rutina y el estandarizado para la determinación de ANA por su alta sensibilidad. La evidencia actual de la literatura sugiere que el verdadero LES ANA negativo es un evento extremadamente raro.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 31 años, natural y procedente de Ayacucho, sierra del Perú; acude con 9 meses de alopecia difusa, sin patrón característico, fotosensibilidad, úlceras orales, poliartritis migratoria simétrica y orinas espumosas; 4 meses antes se añaden múltiples lesiones vesiculares, pruriginosas, en rostro, tórax, espalda y extremidades asociado a fiebre. Antecedente de hipertensión arterial, diagnosticada hace 4 meses, en tratamiento con enalapril 10 mg/día. Al examen, funciones vitales estables, murmullo vesicular disminuido en base de ambos hemitórax, con matidez y vibración vocales disminuidas, además de lesiones vesiculares y ampollares con base eritematosa, pleomórficas, con contenido cetrino, en rostro, espalda, tórax, abdomen y extremidades, con patrón de zonas fotoexpuestas y lesiones

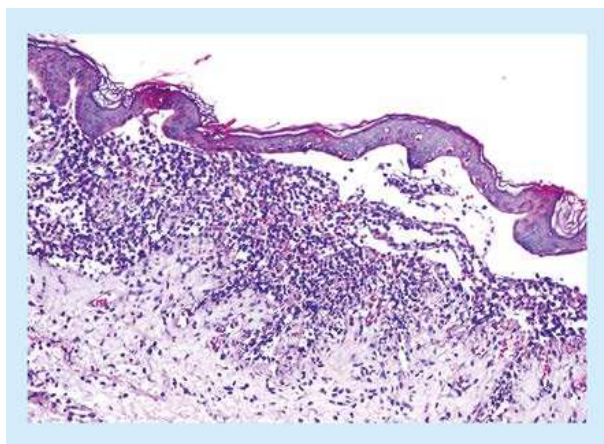


Imagen 2. Biopsia de piel: Se observa ampolla subepidérmica, con infiltrado predominantemente neutrofilico con presencia de algunos hematíes. Infiltrado inflamatorio perivascular superficial.

costrosas hiperpigmentadas (imagen nº1). Signo de nikolsky negativo.

En los exámenes auxiliares, se evidenció anemia leve normocítica normocromica y derrame pleural bilateral. El perfil inmunológico mostró anticuerpos antinucleares (AAN) negativo, los cuales fueron repetidos una semana después con el mismo resultado, anti ADN nativo () y anticuerpos extraíbles del núcleo (AEN): anti Sm (+), anti RNP (+). Además, C3: 63, disminuido; proteinuria persistente: 720mg/24hrs. Biopsia de piel mostró: Ampolla subdérmica con presencia de leve infiltrado inflamatorio a predominio de neutrófilos, además de leve infiltrado inflamatorio perivascular superficial (Imagen nº2)

Se reunieron 8 criterios para diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 (6 criterios clínicos más 2 inmunológicos) y durante hospitalización se inició altas dosis de prednisona (150mg/día) sin mejoría clínica. Además se indicó pulso de ciclofosfamida (1g) el cual produjo encendido de las lesiones. En la tercera semana de hospitalización se inicia dapsona 50 mg/día con remisión de lesiones en 50% a las 24 hrs, 80% a las 72 horas y remisión total a los 7 días, dejando manchas hipopigmentadas secuelares. (Imagen nº1)

DISCUSIÓN

La variante ampollosa del lupus eritematoso sistémico se encuentra dentro del 1% de las manifestaciones cutáneas de esta patología. La presentación más frecuente ocurre dentro de una recaída, con compromiso sistémico de otro órgano, usualmente nefritis lúpica, aunque puede darse sin actividad, o incluso, de forma rara, antes del diagnóstico de LES⁸. La paciente presentada cumple con ocho criterios según SLICC 2012, siendo seis clínicos (alopecia, fotosensibilidad, úlceras orales, poliartritis, proteinuria y derrame pleural bilateral) y dos inmunológicos (Anti smith +, hipocomplementemia), así como cumple con seis criterios según ACR, cinco clínicos y uno inmunológico, por lo que se realiza diagnóstico de LES. Sin embargo, debuta la enfermedad con la variante ampollosa, asociada a daño renal por LES, por lo que al ingreso al hospital, sugiere el planteamiento de otros diagnósticos diferenciales.



Se deben plantear diagnósticos de otras enfermedades ampollasas como epidermolisis bullosa adquirida (EBA), dermatitis herpetiforme (DH), pénfigo ampolloso (PA) y dermatosis IgA lineal. Las características histológicas que permiten diferenciar LESA de los demás diagnósticos diferenciales planteados son el hallazgo de polvo nuclear en microabscesos papilares y dermis papilar, así como depósitos de mucina en dermis reticular y ausencia de eosinófilos⁵. En la biopsia de piel de nuestra paciente, encontramos presencia de ampollas subdérmicas en unión dermoepidérmica con leve infiltrado inflamatorio a predominio de neutrófilos, además de leve infiltrado inflamatorio perivascular superficial, compatible con lupus ampolloso.

En inmunofluorescencia directa, (IFD), se aprecia IgG, IgM e IgA y componentes del complemento, C3 y C1q, en patrón lineal, en el 60% de los casos, o granular en el 40% restante, en zona de membrana basal^{7,8}. Si observamos depósitos granulares de IgA y C3 en punta de papilas dérmicas, nos orienta a DH, mientras que depósitos de IgA lineales y homogéneos sugiere plantear dermatosis ampollosa IgA lineal. Para distinguir con PA, depósitos de anticuerpos deben estar en techo de ampolla, mientras que para LESA, en piso o lado dérmico de lesión⁸. Mientras que en inmunofluorescencia indirecta (IFI), se definen anticuerpos circulantes contra colágeno tipo VII^{3,7}. Chan and col, describieron además otros anticuerpos reactivos a compuestos de la membrana basal, tales como antígeno penfigoide buloso 1, laminin5 y laminin6⁵. Por motivos económicos y logísticos, nuestra paciente no se le realizó pruebas de inmunofluorescencia, por lo que se recurrió a prueba terapéutica con Dapsona.

Camisa & Sharma proponen criterios diagnósticos para LESA, que se resumen en la tabla n° 1^{7,8}. La paciente presentada cumplió con 3 criterios de los 5 propuestos, además de adecuada respuesta terapéutica.

El manejo inicial se debe realizar con dapsona, sulfona con propiedades antimicrobianas, usualmente utilizada en manejo de lepra. Previo inicio, se le realizó dosaje de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, debido a que el déficit de la enzima incrementa dos veces el riesgo de anemia hemolítica severa. Otros efectos adversos son hipertransaminasemia, agranulocitosis, neuropatía periférica, por lo que se le realizó seguimiento con hemograma, reticulocitos, enzimas hepáticas, electrolitos, examen de orina y sensibilidad periférica,

Tabla 1. Criterios revisados por Camisa & Sharma para diagnóstico de LESA

1. Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según criterios de American Rheumatism Association (ARA)
2. Lesiones vesiculoampollasas en zonas de foto exposición pero no limitada a ella
3. Histopatología compatible con dermatitis herpetiforme
4. IFI negativa para anticuerpos contra la zona de la membrana basal, utilizando piel separada como sustrato*
5. IFD lesional o perilesional con depósitos lineales o granulares de IgG, IgM o ambas, y a menudo IgA en membrana basal. Si existe patrón lineal, hacer microscopia electrónica para demostrar presencia de reactantes inmunes por debajo de la lámina basal.

* Criterio 4, revisado por Camisa y Grimwood en 1986: IFI negativa o positiva para anticuerpos contra la zona de membrana basal, usando piel separada como sustrato.

sin mayor alteración, excepto leve incremento de TGO/ TGP a la semana del inicio de tratamiento, el cual no justificaba la suspensión del fármaco^{6,8}.

Por lo general, el esquema de dapsona se utiliza por un año, debido a que la suspensión prematura del fármaco puede conllevar a recaídas de la enfermedad⁸. Se considera la respuesta terapéutica sin cicatriz post tratamiento o con manchas hipopigmentadas o hiperpigmentadas, como otra característica que diferencia LESA de EBA^{4,8}. Usualmente, se maneja asociado a prednisona, en caso de manifestaciones sistémicas de LES, debido a que la mejoría de las lesiones dérmicas no se correlacionan con mejoría sistemática de LES^{4,7}.

El esquema de segunda línea se considera con corticoides a dosis altas, prednisona asociado a azatioprina. Metotrexate, micofenolato mofetilo, antimaláricos y ciclofosfamida se ha descrito como parte de esquema de segunda línea, sin embargo su uso aún es contradictorio. Asimismo, en casos de LESA refractarios, se han descrito, como reporte de caso, respuesta a rituximab^{2,7,8}.

El manejo de nuestra paciente, al ingreso, se hizo con corticoides a dosis altas, por lo que se encendieron las lesiones dérmicas, situación que está descrita en reportes de caso en la literatura médica⁷. Posteriormente, se inició dapsona a 50 mg/día, con resolución en 80% de las lesiones a las 72 horas y 100% a los 10 días, dejando manchas

hipopigmentadas residuales. Asimismo, el manejo sistémico de LES se hizo con prednisona a dosis de 75 mg/día, logrando control y mejoría del cuadro clínico. Finalmente, fue dada de alta con indicaciones médicas.

El concepto de LES ANA negativo fue introducido por primera vez por Koller et al. en 1976, al describir una serie de casos de pacientes con resultado de ANA negativo que presentaban características clínicas de LES. Gladman et al. estiman una prevalencia de aproximadamente el 5%, sin embargo la prevalencia de esta condición se ha visto afectada recientemente con la aparición de nuevos sustratos para la determinación de los anticuerpos como es el caso del sustrato de células Hep2 (una línea de células epiteliales humanas que se dividen rápidamente), siendo el sustrato de rutina y el estandarizado para la determinación de ANA por su alta sensibilidad. La evidencia actual de la literatura sugiere que el verdadero LES ANA negativo es un evento extremadamente raro. El perfil inmunológico de la paciente presentada, mostró negatividad en dos ocasiones para ANA y AntiDna, utilizando como sustrato células Hep2, por lo que orientaría al diagnóstico de LES ANA negativo.

Sin embargo, se ha descrito que ANA puede negativizarse debido a dos principales factores: tratamiento inmunosupresor y proteinuria significativa persistente, debido a pérdida renal de inmunoglobulinas. Nuestra paciente, presentó ambos factores mencionados al momento de la toma del perfil inmunológico, por lo que se decidió repetir la prueba dos meses después con dichos factores resueltos, con resultado de ANA concluyendo positividad para dicha prueba.

Consideramos relevante el reporte del caso debido al reto diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampolloso por ser una enfermedad rara, aún más cuando el debut de la enfermedad es con dicha manifestación dérmica y se presenta en una paciente con inmunología inicial de AAN negativo, la cual después de la remisión de factores influyentes en el resultado del perfil, resultó ser positivo. Asimismo, destacar la importancia del manejo con dapsona y recalcar su efecto terapéutico en la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jucélio Pereira Moura Filho, Raiza Luna Peixoto, Livia Gomes Martins, Sillas Duarte de Melo, Ligiana Leite de Carvalho, Ana Karine F. da Trindade C. Pereira, Eutília Andrade Medeiros Freire. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(1): 118–125.
2. Saori Itoi, Atsushi Tanemura, Chie Tsuji, Shun Kitaba, Akinori Yokomi, Ichiro Katayama, Chiharu Tateishi, Daisuke Tsuruta. A Rare Case of Male Bullous Lupus Erythematosus Complicated with Subsequent Annular Hypopigmentation. *Case Rep Dermatol.* 2014; 6(1): 91–97.
3. Cynthia O. Anyanwu, Chia Chun Ang, Victoria P. Werth. Oral mucosal involvement in bullous lupus. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(10):2622.
4. Renee Fruchter, Gibran Shaikh, Kathryn L. Myers, Narat J. Eungdamrong, Hyun-Soo Lee, Andrew G. Franks, Jr. An erythema gyratum repens variant of bullous lupus erythematosus. *JAAD Case Rep.* 2016; 2(2): 111–113.
5. Ivan Dieb Miziara, Ali Mahmoud, Azis Arruda Chagury, Ricardo Dourado Alves. Bullous Systemic Lupus Erythematosus: Case report. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 17(3): 344–346.
6. Evan W. Piette, Victoria P. Werth. Dapsone in the management of the autoimmune bullous diseases. *Dermatol Clin* 2011 Oct; 29(4): 561–564.
7. Lihua Duan, Liying Chen, Shan Zhong, Ying Wang, Yan Huang, Yan He, Jie Chen, Guixiu Shi. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res* 2015; 2015: 167064.
8. Luis Alonso González Naranjo, Gloria María Vásquez Duque, Mauricio Restrepo Escobar. Enfermedad cutánea ampollosa en el lupus eritematoso sistémico. *latreia* 2012; 25 (3): 229-239.

Correspondencia: Cachay Figueroa, Rodrigo Antonio
Correo electrónico: rodrigo.cachay.f@upch.pe